

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006408

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-089652  
Filing date: 25 March 2004 (25.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 26 May 2005 (26.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 5 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 8 9 6 5 2

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 0 8 9 6 5 2  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

2 0 0 5 年 5 月 1 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	542004JP
【提出日】	平成16年 3月 25日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07C215/74
【発明者】	
【住所又は居所】	奈良県奈良市西大寺芝町 2 丁目 9 番地の 3 5
【氏名】	清川 博
【発明者】	
【住所又は居所】	徳島県板野郡板野町下庄字栖養 1 7 3 - 1
【氏名】	安藝 晋治
【特許出願人】	
【識別番号】	000206956
【氏名又は名称】	大塚製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100065215
【弁理士】	
【氏名又は名称】	三枝 英二
【電話番号】	06-6203-0941
【選任した代理人】	
【識別番号】	100076510
【弁理士】	
【氏名又は名称】	掛樋 悠路
【選任した代理人】	
【識別番号】	100086427
【弁理士】	
【氏名又は名称】	小原 健志
【選任した代理人】	
【識別番号】	100099988
【弁理士】	
【氏名又は名称】	斎藤 健治
【選任した代理人】	
【識別番号】	100105821
【弁理士】	
【氏名又は名称】	藤井 淳
【選任した代理人】	
【識別番号】	100099911
【弁理士】	
【氏名又は名称】	関 仁士
【選任した代理人】	
【識別番号】	100108084
【弁理士】	
【氏名又は名称】	中野 睦子
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	001616
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1

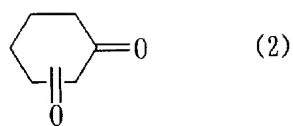
【包括委任状番号】 0313039

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

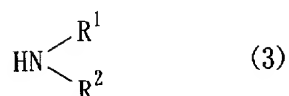
一般式（2）

【化 1】



で表されるシクロヘキサジオン化合物と一般式（3）

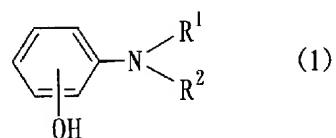
【化 2】



【式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基又は置換もしくは未置換の複素環基を示す。また、 $R^1$ 及び $R^2$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して5又は6員の複素環を形成してもよい。該複素環上には、水酸基、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基、置換もしくは未置換のアリールオキシ基、置換もしくは未置換の複素環基及び置換もしくは未置換の複素環基置換オキシ基なる群から選ばれた置換基が1～3個置換していてもよい。】

で表されるアミン化合物とを、中性又は塩基性条件下に反応させる、一般式（1）

【化 3】



【式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記に同じ。水酸基は、フェニル環上のアミノ基に対して2位又は4位に置換するものとする。】

で表されるアミノフェノール化合物の製造法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミノフェノール化合物の製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノフェノール化合物の製造法に関する。

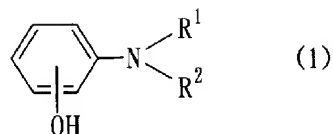
【背景技術】

【0002】

一般式(1)

【0003】

【化1】



【式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基又は置換もしくは未置換の複素環基を示す。また、 $R^1$ 及び $R^2$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して5又は6員の複素環を形成してもよい。該複素環上には、水酸基、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基、置換もしくは未置換のアリールオキシ基、置換もしくは未置換の複素環基及び置換もしくは未置換の複素環基置換オキシ基なる群から選ばれた置換基が1～3個置換していてもよい。水酸基はフェニル環上2位又は4位に置換するものとする。】

で表されるアミノフェノール化合物及びその塩は、種々の医薬（好ましくは抗結核薬）、農薬等の合成中間体として有用な化合物である。

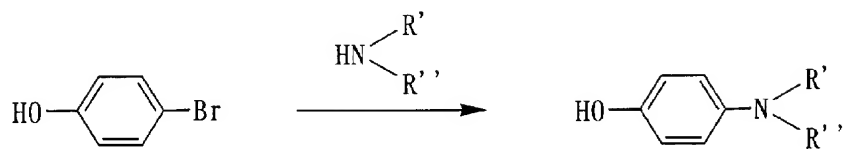
【0004】

従来、アミノフェノール化合物の製造法としては、例えば、下記反応式-1及び反応式-2に示す方法が知られている（非特許文献1）。

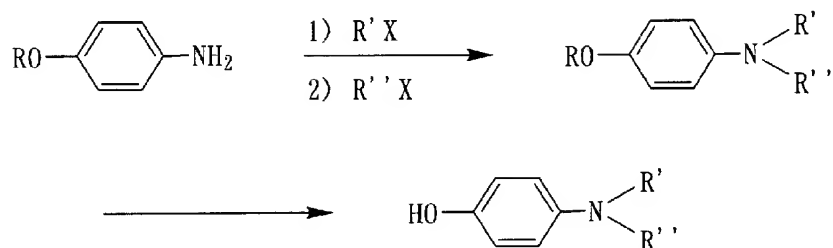
【0005】

【化2】

反応式-1



反応式-2



【式中、基-NR'R''は、ジブチルアミノ基、N-メチルアニリノ基、モルホリノ基、

4-メチルピペリジニル基、4-ヒドロキシピペリジニル基、4-メチルアニリノ基、4-メトキシアニリノ基、3,4-ジメトキシアニリノ基等を示す。Rは水酸基の保護基を示す。】

しかしながら、これらの方法には、種々の欠点があり、工業的製造法として不適當である。

#### 【0006】

例えば、反応式-1に示す方法では、パラジウム触媒、芳香族トリフレート、銅触媒等の高価な塩基、金属等の触媒を必要とする。反応式-2に示す方法では、フェノールの水酸基を保護した後、再びその保護基を取り除く等の煩雑な工程を必要とする。

#### 【0007】

非特許文献2及び非特許文献3は、1,4-シクロヘキサジオンと第2級アミンとを酸触媒下反応させると、アミノフェノール化合物は生成しないか、又は生成したとしても僅か4~12%の収率でしか得られず、該反応の主生成物はアニリン化合物であることを開示している。

#### 【0008】

非特許文献4、非特許文献5及び特許文献1は、1,4-ベンゾキノンと第1級アミンとを酸触媒下に反応させると、キノンモノイミン化合物が生成すること、及び、目的のアミノフェノール化合物を製造するには、生成したキノンモノイミン化合物を更に還元する必要があることを、開示している。

【非特許文献1】Stephen L. Buchwald et al., Organic Letters, vol.4, 2885(2002)

【非特許文献2】Kazuo Haga et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 1586(1984)

【非特許文献3】Kazuo Haga et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 803-807(1986)

【非特許文献4】A.Reiker et al., Tetrahedron, 23, 3723(1967)

【非特許文献5】J. Figueras et al., J. Org. Chem., 36, 3497(1971)

【特許文献1】特開昭62-29557号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明は、簡便な操作で、高収率且つ高純度にて、工業的に有利に一般式(1)で表されるアミノフェノール化合物を製造する方法を提供することを課題とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

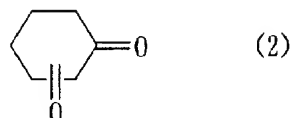
本発明者らは、上記課題を解決するために一般式(1)で表されるアミノフェノール化合物の製造法について鋭意研究を重ねた結果、一般式(2)のシクロヘキサジオン化合物と一般式(3)のアミン化合物とを、中性又は塩基性条件下に反応させることにより、上記課題を解決できることを見出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

#### 【0011】

本発明は、一般式(2)

#### 【0012】

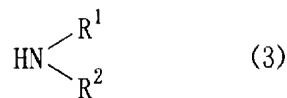
#### 【化3】



で表されるシクロヘキサジオン化合物と一般式(3)

#### 【0013】

【化4】

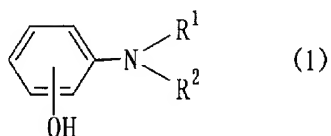


【式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、同一又は異なって、水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基又は置換もしくは未置換の複素環基を示す。また、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して5又は6員の複素環を形成してもよい。該複素環上には、水酸基、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基、置換もしくは未置換のアリールオキシ基、置換もしくは未置換の複素環基及び置換もしくは未置換の複素環基置換オキシ基なる群から選ばれた置換基が1～3個置換していてもよい。】

で表されるアミン化合物とを、中性又は塩基性条件下に反応させる、一般式(1)

【0014】

【化5】



【式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は前記に同じ。水酸基は、フェニル環上のアミノ基に対して2位又は4位に置換するものとする。】

で表されるアミノフェノール化合物の製造法を提供する。

【0015】

上記一般式(1)において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0016】

置換もしくは未置換の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジプロモメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブromoヘキシル、5, 6-ジクロロヘキシル、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、2-( $\alpha$ -ナフチル)エチル、1-( $\beta$ -ナフチル)エチル、3-( $\alpha$ -ナフチル)プロピル、4-( $\beta$ -ナフチル)ブチル、5-( $\alpha$ -ナフチル)ペンチル、6-( $\beta$ -ナフチル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-( $\alpha$ -ナフチル)エチル、2-メチル-3-( $\beta$ -ナフチル)プロピル、3-フリルメチル、(4-モルホリノ)メチル、(1-ピペラジニル)メチル、(1-ピロリジニル)メチル、(1-ピペリジニル)メチル、(3-ピリジル)メチル、2-(2-チエニル)エチル、1-(3-ピロリル)エチル、3-(2-オキサゾリル)プロピル、4-(2



ーチアゾリル) ブチル、5- (2-イミダゾリル) ペンチル、6- (2-ピリジル) ヘキシル、1, 1-ジメチル-2- (2-ピリミジル) エチル、2-メチル-3- (3-ピリダジル) プロピル基等の置換基としてハロゲン原子、水酸基、置換もしくは未置換のアリール基及び置換もしくは未置換の複素環基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

#### 【0017】

置換もしくは未置換のアリール基としては、例えば、置換基を1~3個有していてもよいフェニル基、置換基を1~3個有していてもよいナフチル基等が挙げられる。アリール基の置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジプロモメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブプロモヘキシル、5, 6-ジクロロヘキシル、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチルオキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、1-ヒドロキシイソプロポキシ、2-メチル-3-ヒドロキシプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジプロモメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、4, 4, 4-トリクロロブトキシ、4-フルオロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロポキシ、5-ブプロモヘキシルオキシ、5, 6-ジクロロヘキシルオキシ、3-ヒドロキシ-2-クロロプロポキシ基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、弗素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等を例示できる。置換基が2個以上の場合、これらの置換基は、同種のものであってもよいし、異種のものであってもよい。

#### 【0018】

置換もしくは未置換の複素環基としては、置換基を1~3個有していてもよい複素環基等を意味する。複素環基としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、2H-ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピラニル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル、ピペリジル、ピペラジル、ピロリジニル、モルホリノ等の5~6員の飽和又は不飽和の複素環基を例示できる。複素環基の置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロメチル、ヨ

ードメチル、ジフルオロメチル、ジブロモメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブロロモヘキシル、5, 6-ジクロロヘキシル、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチルオキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、1-ヒドロキシイソプロポキシ、2-メチル-3-ヒドロキシプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブロモメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、4, 4, 4-トリクロロブトキシ、4-フルオロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロポキシ、5-ブロロモヘキシルオキシ、5, 6-ジクロロヘキシルオキシ、3-ヒドロキシ-2-クロロプロポキシ基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、弗素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等を例示できる。置換基が2個以上の場合、これらの置換基は、同種のものであってもよいし、異種のものであってもよい。

#### 【0019】

置換又は未置換のアリールオキシ基としては、例えば、置換基を1~3個有していてもよいフェノキシ基、置換基を1~3個有していてもよいナフチルオキシ基等が挙げられる。アリール基の置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジブロモメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブロロモヘキシル、5, 6-ジクロロヘキシル、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチルオキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、1-ヒドロキシイソプロポキシ、2-メチル-3-ヒドロキシプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブロモメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、4, 4, 4-トリクロロブトキシ、4-フルオロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロポキシ、5-ブロロモヘキシルオキシ、5, 6-ジクロロヘキシルオキシ、3-ヒドロキシ-2-クロロ

プロボキシ基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、弗素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等を例示できる。置換基が2個以上の場合、これらの置換基は、同種のものであってもよいし、異種のものであってもよい。

#### 【0020】

置換又は未置換の複素環基置換オキシ基としては、例えば、置換基を1～3個有していてもよい複素環基置換オキシ基等を意味する。複素環基置換オキシとしては、例えば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、2H-ピロリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、フラザニルオキシ、ピラニルオキシ、ピリジルオキシ、ピリダジルオキシ、ピリミジルオキシ、ピラジルオキシ、ピペリジルオキシ、ピペラジルオキシ、ピロリジニルオキシ、モルホリノオキシ基等の5～6員の飽和又は不飽和の複素環基が置換したオキシ基を例示できる。複素環基の置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5,5,4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジプロモメチル、2-クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2,3-ジクロロプロピル、4,4,4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブロモヘキシル、5,6-ジクロロヘキシル、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロボキシ、2,3-ジヒドロキシプロボキシ、4-ヒドロキシブトキシ、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、5,5,4-トリヒドロキシペンチルオキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、1-ヒドロキシイソプロボキシ、2-メチル-3-ヒドロキシプロボキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジプロモメトキシ、2-クロロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロボキシ、2,3-ジクロロプロボキシ、4,4,4-トリクロロブトキシ、4-フルオロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロボキシ、5-ブロモヘキシルオキシ、5,6-ジクロロヘキシルオキシ、3-ヒドロキシ-2-クロロプロボキシ基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、弗素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等を例示できる。置換基が2個以上の場合、これらの置換基は、同種のものであってもよいし、異種のものであってもよい。

#### 【0021】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して形成する5又は6員の複素環基としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ基等を例示できる。これらの複素環基上には、水酸基、上記置換もしくは未置換の低級アルキル基、上記置換もしくは未置換のアリール基、上記置換もしくは未置換のアリールオキシ基、上記置換もしくは未置換の複素環基及び上記置換もしくは未置換の複素環基置換オキシ基なる群から選ばれた置換基が1～3個置換していてもよい。置換基が2個以上の場合、これらの置換基は、同種のも

のであってもよいし、異種のものであってもよい。

【0022】

本発明の一般式(1)のアミノフェノール化合物の製造法について、以下に説明する。

【0023】

本発明の一般式(1)のアミノフェノール化合物は、一般式(2)で表されるシクロヘキサンジオン化合物と一般式(3)で表されるアミン化合物とを、中性又は塩基性条件下に反応させることにより製造される。

【0024】

一般式(2)で表されるシクロヘキサンジオン化合物と一般式(3)で表されるアミン化合物との反応は、適当な溶媒中、脱水素剤の存在下又は非存在下、塩基性化合物の存在下又は非存在下に行われる。

【0025】

ここで使用される溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトニトリル、ピリジン、2,4,6-コリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

【0026】

脱水素剤としては、例えば、パラジウム、白金、イリジウム、ロジウム、マンガン、ルテニウム、ニッケル等の金属触媒等が挙げられる。これら金属触媒は、パラジウム-炭素のように、上記金属が活性炭、アルミナ、硫酸バリウム、炭酸カルシウム等の不活性担体に担持されたものであってもよい。

【0027】

これらの脱水素剤は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0028】

脱水素剤の使用量としては、一般式(3)のアミン化合物に対して、通常少なくとも1重量%、好ましくは1~200重量%程度使用するのがよい。

【0029】

塩基性化合物としては、公知の有機塩基及び無機塩基を広く使用できる。

【0030】

有機塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン等が挙げられる。

【0031】

無機塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物；リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等のリン酸化物；水素化カリウム、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド等が挙げられる。

【0032】

これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0033】

塩基性化合物の使用量は、一般式(3)のアミン化合物に対して、通常0.5倍モル~5倍モル、好ましくは0.5倍モル~2倍モル量程度使用するのがよい。

【0034】

一般式(2)のシクロヘキサンジオン化合物の使用量は、一般式(3)のアミン化合物1モルに対して、通常等モル～10モル量程度、好ましくは等モル～2モル量程度使用するのがよい。

【0035】

上記反応は、通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃付近にて好適に進行し、一般に該反応は1～15時間程度にて終了する。

【0036】

上記反応は、脱水素剤の存在下又は非存在下に行うことができるが、反応系を開放系(空気を接触させて)で行うか又は反応系内に空気又は酸素をバブリングさせることによって該反応は進行する。

【0037】

出発原料として用いられる一般式(2)で表されるシクロヘキサンジオン化合物は、入手容易な公知化合物である。

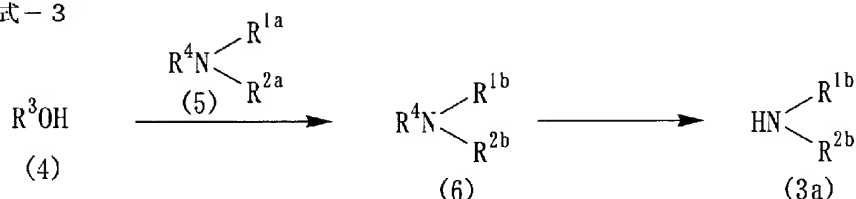
【0038】

一般式(3)のアミン化合物のうちの一部は、新規化合物であり、例えば、下記反応式-3の方法により製造することができる。

【0039】

【化6】

反応式-3



【式中、 $\text{R}^3$ は、置換又は未置換のアリール基を示す。 $\text{R}^{1a}$ 及び $\text{R}^{2a}$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して形成される5又は6員の複素環を示す(該複素環上には、少なくとも1個の基Xが置換しているものとし、更に、水酸基、置換又は未置換の低級アルキル基、置換又は未置換のアリール基、置換又は未置換のアリールオキシ基、置換又は未置換の複素環基及び置換又は未置換の複素環基置換オキシ基なる群から選ばれた置換基が1～2個置換していてもよい)。 $\text{R}^{1b}$ 及び $\text{R}^{2b}$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して形成される5又は6員の複素環を示す(該複素環上には、少なくとも1個の基 $-\text{OR}^3$ が置換しているものとし、更に、水酸基、置換又は未置換の低級アルキル基、置換又は未置換のアリール基、置換又は未置換のアリールオキシ基、置換又は未置換の複素環基及び置換又は未置換の複素環基置換オキシ基なる群から選ばれた置換基が1～2個置換していてもよい)。 $\text{R}^4$ は、アミノ基の保護基を示す。Xは、低級アルキルスルホニルオキシ基、フェニル環上に低級アルキル基が置換していてもよいフェニルスルホニルオキシ基又はハロゲン原子を示す。】

ここで、アミノ基の保護基としては、例えば、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリール置換低級アルキル基等を例示できる。

【0040】

低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基を挙げることができる。

【0041】

アリールオキシカルボニル基としては、例えば、置換基を1～3個有していてもよいフ

エノキシカルボニル基、置換基を1～3個有していてもよいナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。アリール基の置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、ブromoメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジブromoメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブromoモヘキシル、5, 6-ジクロロヘキシル、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチルオキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、1-ヒドロキシイソプロポキシ、2-メチル-3-ヒドロキシプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、ブromoメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブromoメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、4, 4, 4-トリクロロブトキシ、4-フルオロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロポキシ、5-ブromoモヘキシルオキシ、5, 6-ジクロロヘキシルオキシ、3-ヒドロキシ-2-クロロプロポキシ基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、弗素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等を例示できる。置換基が2個以上の場合、これらの置換基は、同種のものであってもよいし、異種のものであってもよい。

#### 【0042】

アリール置換低級アルキル基としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、2-( $\alpha$ -ナフチル)エチル、1-( $\beta$ -ナフチル)エチル、3-( $\alpha$ -ナフチル)プロピル、4-( $\beta$ -ナフチル)ブチル、5-( $\alpha$ -ナフチル)ペンチル、6-( $\beta$ -ナフチル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-( $\alpha$ -ナフチル)エチル、2-メチル-3-( $\beta$ -ナフチル)プロピル基等の置換基を1～3個有していてもよいフェニル置換炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、置換基を1～3個有していてもよいナフチル置換炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基等が挙げられる。アリール基の置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、ブromoメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジブromoメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2

、3-ジクロロプロピル、4, 4, 4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロペンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブロモヘキシル、5, 6-ジクロロヘキシル、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチルオキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、1-ヒドロキシイソプロポキシ、2-メチル-3-ヒドロキシプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブロモメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、4, 4, 4-トリクロロブトキシ、4-フルオロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロポキシ、5-ブロモヘキシルオキシ、5, 6-ジクロロヘキシルオキシ、3-ヒドロキシ-2-クロロプロポキシ基等の置換基としてハロゲン原子及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、弗素原子、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等を例示できる。置換基が2個以上の場合、これらの置換基は、同種のものであってもよいし、異種のものであってもよい。

#### 【0043】

低級アルキルスルホニル基とは、炭素数1ないしは6個で構成されるアルキル基とスルホニル基で構成される基であって、例えば、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、ペンタンスルホニルオキシ基、ヘキサンスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

#### 【0044】

フェニル環上に低級アルキル基が置換していてもよいフェニルスルホニルオキシ基としては、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ基、*o*-トルエンスルホニルオキシ基、*m*-トルエンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、2-エチルベンゼンスルホニルオキシ基、3-エチルベンゼンスルホニルオキシ基、4-エチルベンゼンスルホニルオキシ基、2-プロピルベンゼンスルホニルオキシ基、3-プロピルベンゼンスルホニルオキシ基、4-プロピルベンゼンスルホニルオキシ基、2, 3-ジメチルベンゼンスルホニルオキシ基、2, 4-ジメチルベンゼンスルホニルオキシ基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルオキシ基等のC1~6アルキル基が1~3個置換していてもよいベンゼンスルホニルオキシ基を挙げることができる。

#### 【0045】

一般式(4)の化合物と一般式(5)の化合物との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、相間移動触媒の存在下、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行われる。

#### 【0046】

用いられる不活性溶媒としては、例えば、水、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール、エチレングリコール等の低級アルコール類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ピリジン、2, 6-ルチジン等のピリジン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル燐酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0047】

相関移動触媒としては、例えば、第4級アンモニウム塩、ホスホニウム塩、ピリジニウム塩等が挙げられる。

#### 【0048】

第4級アンモニウム塩の具体例として、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムアイオダイド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、亜硫酸水素テトラブチルアンモニウム、トリブチルメチルアンモニウムクロリド、トリブチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラベンチルアンモニウムクロリド、テトラベンチルアンモニウムブロミド、テトラヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクチルアンモニウムクロリド、メチルトリヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクタデカニルアンモニウムクロリド、メチルトリデカニルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、フェニルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリド等の炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル基なる群より選ばれた基が置換した4級アンモニウム塩等を例示できる。

#### 【0049】

ホスホニウム塩の具体例として、テトラブチルホスホニウムクロリド、テトラキス〔トリス(ジメチルアミノ)ホスホラニリデンアミノ〕ホスホニウムクロリド等の炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基又は置換アミノ基が置換したホスホニウム塩等を例示できる。

#### 【0050】

ピリジニウム塩の具体例として、1-ドデカニルピリジニウムクロリド等の炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が置換したピリジニウム塩等を例示できる。

#### 【0051】

これらの相関移動触媒は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

#### 【0052】

相関移動触媒の使用量は、化合物(4)1モルに対して、通常0.1～1モル、好ましくは0.1～0.5モル量である。

#### 【0053】

塩基性化合物としては、公知の有機塩基及び無機塩基を広く使用できる。

#### 【0054】

有機塩基としては、例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムn-ブトキシド等の金属アルコラート類、ピリジン、イミダゾール、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン等が挙げられる。

#### 【0055】

無機塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化物、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等のリン酸化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属等が挙げられる。無機塩基には、上記以外に、ナトリウムアミド等も包含される。

#### 【0056】

これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

#### 【0057】

塩基性化合物は、化合物(4)に対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～5倍モル量使用するのがよい。



#### 【0058】

化合物（5）は、化合物（4）に対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～3倍モル量使用するのがよい。

#### 【0059】

一般式（4）の化合物と一般式（5）の化合物との反応は、通常0～200℃、好ましくは0～150℃程度にて好適に進行し、一般に5分～10時間程度にて該反応は終了する。

#### 【0060】

化合物（6）を化合物（3a）に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に行われる。

#### 【0061】

用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、酢酸、蟻酸等の脂肪酸類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル燐酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0062】

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等の有機酸等を挙げることができる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。

#### 【0063】

酸又は塩基性化合物の使用量は、化合物（6）1モルに対して、通常少なくとも1モル、好ましくは1～10モルである。酸は、反応溶媒として大過剰に用いてもよい。

#### 【0064】

この反応は、通常0～200℃程度、好ましくは0～150℃程度にて好適に進行し、一般に10分～30時間程度で終了する。

#### 【0065】

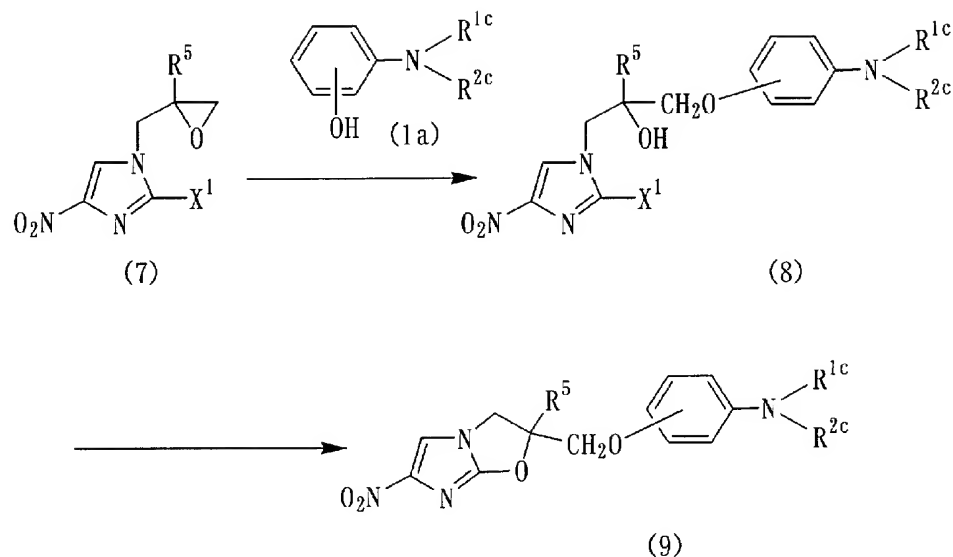
R<sup>4</sup>がアリール置換低級アルキル基を示す場合、化合物（6）を還元することによっても化合物（3a）に導くことができる。

#### 【0066】

この還元反応は、例えば、適当な溶媒中、触媒の存在下に接触水素添加することにより行うことができる。使用される溶媒としては、例えば、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。また使用される触媒としては、例えば、パラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等又はこれらの混合物等が挙げられる。触媒の使用量は、化合物（6）に対して一般に0.02～1倍重量程度とするのがよい。反応温度は、通常-20～100℃付近、好ましくは0～80℃付近、水素圧は通常1～10気圧とするのがよく、該反応は、一般に0.5～20時間程度で終了する。

#### 【0067】

本発明の一般式（1）のアミノフェノール化合物は、例えば、下記反応式-4に示す方法に従い、抗結核薬として有用な一般式（9）で表される2，3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ[2，1-b]オキサゾール化合物に導くことができる。



【式中、 $X^1$ はハロゲン原子又はニトロ基を示す。 $R^5$ は、水素原子又はC 1～6 アルキル基を示す。 $R^{1c}$ 及び $R^{2c}$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基（フェニル環上にはハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の低級アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の低級アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）、ピリジル基（ピリジン環上には、置換基として少なくとも1種のハロゲン原子を置換していてもよい。）を示す。また、 $R^{1c}$ 及び $R^{2c}$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合してピペリジニル基を形成してもよい。このピペリジニル基上の4位には、置換基として、水酸基、フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の低級アルコキシ基なる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。）、フェニル低級アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換の低級アルキル基及びハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。）、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の低級アルコキシ基なる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。）、ナフチルオキシ基（ナフタレン環上には、置換基として低級アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい。）及びピリジリオキシ基なる群から選ばれた基が1～2個置換していてもよい。或いは、 $R^{1c}$ 及び $R^{2c}$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合してピペラジニル基を形成してもよい。このピペラジニル基上の4位には、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の低級アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）、ナフチル置換低級アルキル基、ピリジル置換低級アルキル基（ピリジン環上には、少なくとも1個のハロゲンが置換していてもよい）、フリル置換低級アルキル基、チエニル置換低級アルキル基（チオフェン環上には少なくとも1個のハロゲンが置換していてもよい）、チアゾリル置換低級アルキル基（チアゾール環上には、少なくとも1個の低級

アルキル基が置換していてもよい) からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)】、イソオキサゾリル置換C 1～6 アルキル基(イソオキサゾール環上には、少なくとも1個の低級アルキル基が置換していてもよい)又はフェニル基(フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の低級アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)が置換していてもよい。】

反応式-4によれば、一般式(9)で表される化合物は、塩基性化合物の存在下又は非存在下に、一般式(7)で表される化合物と一般式(1a)で表される化合物又はその塩とを反応させて一般式(8)で表される化合物を得、次いで得られた一般式(8)で表される化合物を塩基性化合物の存在下に閉環させることにより製造される。

#### 【0069】

一般式(1a)の化合物と一般式(7)の化合物との使用割合は、通常前者に対して後者を0.5～5倍モル、好ましくは0.5～2倍モルとするのがよい。

#### 【0070】

一般式(7)の化合物と一般式(1a)の化合物との反応は、酸性化合物又は塩基性化合物の存在下或いは非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒下で行われる。

#### 【0071】

酸性化合物としては、例えば、固体酸、ルイス酸等が挙げられる。固体酸としては、具体的には、シリカゲル、ゼオライト等を例示できる。ルイス酸としては、具体的には、スカンジウムトリフラート、イットリウムトリフラート等の金属トリフラート類、三フッ化硼素エーテル錯体、四塩化チタン等を例示できる。

#### 【0072】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基性化合物及び有機塩基性化合物を広く使用できる。

#### 【0073】

無機塩基性化合物としては、例えば、金属水素化物、水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸化物、金属弗素化物等が挙げられる。

#### 【0074】

金属水素化物としては、具体的には、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。水酸化物としては、具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示できる。炭酸塩としては、具体的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を例示できる。炭酸水素塩としては、具体的には、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を例示できる。リン酸化物としては、具体的には、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等のリン酸化物等を例示できる。金属弗素化物としては、具体的には、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、又はこれらとアルミナ等の担体との混合物等を例示できる。

#### 【0075】

無機塩基性化合物には、上記以外に、ナトリウムアミド等も包含される。

#### 【0076】

有機塩基性化合物としては、例えば、金属アルコラート、酢酸塩等が挙げられる。金属アルコラートとしては、具体的には、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等を例示できる。酢酸塩としては、具体的には、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を例示できる。

#### 【0077】

これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

#### 【0078】

塩基性化合物の使用量は、一般式(1a)の化合物に対して、通常触媒量、好ましくは0.1～3倍モル、より好ましくは0.1～2倍モルである。

#### 【0079】

溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば公知のものを広く使用できる。このよう

な溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン等のアミド類、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n－ブタノール、tert－ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、モノグリム、ジグリム等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、これらの混合溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、水が含まれていてもよい。

#### 【0080】

化合物（1a）と塩基性化合物とを用いる代わりに、該化合物（1a）の塩を使用することができる。斯かる塩としては、化合物（1a）のナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

#### 【0081】

一般式（7）の化合物と一般式（1a）の化合物との反応は、通常室温～150℃、好ましくは室温～120℃で行われる。反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは10分～24時間、より好ましくは10分～10時間である。

#### 【0082】

一般式（9）で表される本発明化合物は、一般式（8）で表される化合物を閉環反応に付すことにより製造される。閉環反応は、例えば、上記で得られた一般式（8）で表される化合物を反応溶媒に溶解し、塩基性化合物を加え、所定の温度にて攪拌することにより行われる。

#### 【0083】

反応溶媒及び塩基性化合物としては、上記一般式（7）の化合物と一般式（1a）の化合物との反応で用いられる反応溶媒及び塩基性化合物と同じものを使用できる。

#### 【0084】

塩基性化合物の使用量は、一般式（8）の化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～5倍モル、より好ましくは等モル～2倍モルである。

#### 【0085】

閉環反応の反応温度は、通常－20～150℃、好ましくは－10～120℃、より好ましくは－10～100℃である。反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは10分～24時間、より好ましくは20分～4時間である。

#### 【0086】

本発明では、一般式（7）の化合物と一般式（1a）の化合物との反応により生成する一般式（8）の化合物を単離することなく、反応混合物をそのまま引き続く閉環反応に供することができ、斯くして目的とする一般式（9）で表される化合物を製造することもできる。

#### 【0087】

塩基性化合物を化合物（1a）に対して等モル～過剰モル使用し、50～100℃で反応を行えば、中間体（8）が単離されずに、一般式（9）の化合物が一挙に製造される。化合物（1a）のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩）を用いた場合も同様である。

#### 【0088】

本発明の一般式（1）で表される化合物（最終化合物）及び上記各反応式において得られる中間体は、立体異性体及び光学異性体を包含する。

#### 【0089】

本発明化合物は、医薬的に許容される塩を包含する。斯かる塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

#### 【0090】

本発明の方法により得られる各々の目的化合物は、通常分離手段により反応系内により分離され、更に精製することができる。この分離及び精製手段としては、例えば乗隆法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティヴ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を採用できる。

#### 【発明の効果】

#### 【0091】

本発明の製造方法によれば、高価な塩基、金属等の触媒を用いることなく、高収率、高純度にて、しかも煩雑な工程を必要とせず1工程にて、目的とする一般式(1)のアミノフェノール化合物を製造し得る。

#### 【0092】

従って、本発明の方法は、工業的に極めて有利である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0093】

以下に実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

#### 【0094】

##### 参考例1

##### 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メシロキシピペリジンの製造

N-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン30.00g、トリエチルアミン41.6mlの酢酸エチル300ml溶液に-10℃にてメシロクロリド17.3mlを10分かけて滴下した。この時5℃までの発熱した。氷浴で10分冷却しながら攪拌後、水90mlを注意深く反応液に滴下した。0℃から6℃への発熱があった。10分攪拌後分液し、有機相を水(90ml×2)、飽和食塩水(90ml)、水(90ml)、飽和食塩水(90ml)の順で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メシロキシピペリジン40.74gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.46 (9H, s), 1.48-1.90 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.32-3.40 (2H, m), 3.61-3.81 (2H, m), 4.88 (1H, ddd, J=11.5Hz, J=7.7Hz, J=3.7Hz)。

#### 【0095】

##### 参考例2

##### 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンの製造

上記参考例1で得られた1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メシロキシピペリジン40.74g、4-トリフルオロメトキシフェノール14.43g及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド4.50gを水72mlに懸濁させ、次にこの懸濁液に炭酸カリウム33.59gを加えた後8時間還流(内温:101℃)した。室温で終夜静置した後、*n*-ヘキサン216mlを加えて5分間攪拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液72mlを加えて攪拌後分液した。水(72ml×2)で洗浄後、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン及び1-*t*-ブトキシカルボニル-3,4-デヒドロピペリジンの混合物39.02gを得た。

#### 【0096】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 分析により、この混合物中に、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンが28.48g、1-*t*-ブトキシ-3,4-デヒドロピペリジンが10.54g含まれていると判断した。

#### 【0097】

上記混合物を酢酸エチル117mlに溶解させ、室温で4N-塩酸の酢酸エチル溶液51mlを10分かけて滴下した。この混合物を室温で1時間攪拌後、薄層クロマトグラフ

ィー分析にて原料が完全に消失していないことを確認したので、更に4 N-塩酸の酢酸エチル溶液51 mlを加えた。該混合物を室温で更に3時間攪拌後、室温にて終夜静置した。反応液を氷冷し、10% 水酸化ナトリウム水溶液163 mlを注意深く流入した。23℃までの発熱があった。分液をして酢酸エチル相を飽和食塩水(80 ml)、水(80 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して、4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン19.45 gを微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.54 (1H, br. s), 1.58–1.73 (2H, m), 1.94–2.06 (2H, m), 2.72 (2H, ddd,  $J=12.5\text{ Hz}$ ,  $J=9.4\text{ Hz}$ ,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 3.14 (2H, ddd,  $J=12.5\text{ Hz}$ ,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.33 (1H, ddd,  $J=12.3\text{ Hz}$ ,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 6.89 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ )。

【0098】

参考データ

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.68–1.82 (2H, m), 1.82–2.00 (2H, m), 3.29–3.40 (2H, m), 3.63–3.78 (2H, m), 4.39–4.49 (1H, m), 6.90 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

1-*t*-ブトキシカルボニル-3,4-デヒドロピペリジン:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 2.13 (2H, br. s), 3.49 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, br. t,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 5.58–5.74 (1H, m), 5.74–5.91 (1H, m)。

【0099】

参考例3

(2R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾールの製造

1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン(2034 g)と2-クロロ-1-[(2R)-2-メチル-2,3-エポキシプロピル]-4-ニトロイミダゾール(1388 g)とを100℃付近で8時間加熱攪拌し、粗製の1-{4-[ (2R)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ]フェニル}-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンを得た。これを88℃に冷却した時点でジメチルホルムアミド(2.5リットル)を加えて溶解させた。室温で13時間静置後、ジメチルホルムアミド(15.8リットル)を更に加えて-9℃まで冷却した。ナトリウム*tert*-ブトキシド(715 g)を0℃以下で徐々に3.5時間要して加えた。更に15分攪拌後、反応液を水(41.2リットル)及び酢酸エチル(2.1リットル)の混合液に室温で流入した。30℃で1時間攪拌後、析出物を濾取した。結晶を水(9.2リットル)で洗浄後、酢酸エチル(8.2リットル)で還流下に洗浄した。5℃まで冷却して、析出物を濾取した。酢酸エチル(2.2リットル)で洗浄後、60℃で18時間送風乾燥して、(2R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール(1548 g; 50%収率)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.76 (3H, s), 1.88–2.04 (2H, m), 2.04–2.21 (2H, m), 2.93–3.08 (2H, m), 3.30–3.45 (2H, m), 4.03 (

1 H, d, J = 10.2 Hz), 4.04 (1 H, d, J = 10.2 Hz), 4.18 (1 H, d, J = 10.2 Hz), 4.35–4.47 (1 H, m), 4.50 (1 H, d, J = 10.2 Hz), 6.78 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 6.86–6.97 (4 H, m), 7.14 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1 H, s)。

#### 【0100】

尚、1-〔4-〔(2R)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ〕フェニル〕-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンのNMRスペクトルデータは、以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.33 (3 H, s), 1.88–2.02 (2 H, m), 2.03–2.19 (2 H, m), 2.95–3.08 (2 H, m), 3.30–3.44 (2 H, m), 3.81 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 3.85 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 4.15 (1 H, d, J = 14.3 Hz), 4.28 (1 H, d, J = 14.3 Hz), 4.37–4.48 (1 H, m), 6.81 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 6.87–6.97 (4 H, m), 7.14 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1 H, s)。

#### 【0101】

##### 実施例 1

1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンの製造

(1) 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン 261 mg 及び 1, 4-シクロヘキサジオン 224 mg を、エタノール 5 ml 中で加熱還流 7 時間反応した。反応液を減圧下に濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) にて分離して 1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン 154.9 mg (収率 43.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.91–2.01 (2 H, m), 2.07–2.15 (2 H, m), 2.94–3.02 (m, 2 H), 3.32–3.39 (2 H, m), 4.37–4.45 (1 H, m), 4.7 (1 H, br), 6.74–6.79 (2 H, m), 6.87–6.94 (4 H, m), 7.11–7.17 (2 H, m)。

#### 【0102】

(2) 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン 261 mg、1, 4-シクロヘキサジオン 224 mg 及び 10% パラジウム-炭素 4 mg をエタノール中で加熱し、70～80℃で9時間反応した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) にて分離して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン 315 mg (収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.91–2.01 (2 H, m), 2.07–2.15 (2 H, m), 2.94–3.02 (m, 2 H), 3.32–3.39 (2 H, m), 4.37–4.45 (1 H, m), 4.7 (1 H, br), 6.74–6.79 (2 H, m), 6.87–6.94 (4 H, m), 7.11–7.17 (2 H, m)。

#### 【0103】

(3) 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン 100 mg、1, 4-シクロヘキサジオン 64 mg 及び トリエチルアミン 0.02 ml をエタノール 15 ml 中で加熱し、50～60℃で6時間反応した。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルを加えて酢酸エチル溶液とし、次にこれに p-トルエンスルホン酸を加えた。30 分間室温放置した後、析出物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、得られた結晶を風乾して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン p-トルエンスルホン酸塩 139 mg を得た。

融点：218.9–219.6℃

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.9–2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2–2.4 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.1–7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.45–7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.9$  Hz)。

【0104】

(4) 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン 4.00 g、1,4-シクロヘキサジオン 2.575 g 及びトリエチルアミン 2.16 ml をエタノール 60 ml 中で加熱し、50～60℃で6時間反応した。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルを加えて酢酸エチル溶液とし、次にこれにp-トルエンスルホン酸・1水和物 4.37 g を加えた。30分間室温で放置した後、析出物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、風乾して1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンp-トルエンスルホン酸塩 5.116 g (収率63.75%)を得た。

融点: 218.9–219.6℃

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.9–2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2–2.4 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.1–7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.45–7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.9$  Hz)。

【0105】

(5) 1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンp-トルエンスルホン酸塩 1.00 g を、エタノール 4.2 ml 及び水 2.8 ml の混合物中で再結晶した。析出物を濾取し、これを60%エタノールで洗浄した。得られた結晶を風乾して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンp-トルエンスルホン酸塩 0.7636 g (収率76.3%)を得た。

融点: 218.9–219.6℃

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.9–2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2–2.4 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.1–7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.45–7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.9$  Hz)。

【0106】

## 実施例 2

1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンの製造

4-ヒドロキシピペリジン 202 mg 及び1,4-シクロヘキサジオン 448 mg をエタノール 10 ml 中で加熱還流し、ポンプにて空気を導入しながら9時間反応した。この間、エタノールを適宜追加した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて分離して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン 0.218 g (収率56.48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.66–1.78 (m, 2H), 1.98–2.05 (m, 2H), 2.77–2.86 (m, 2H), 3.35–3.42 (m, 2H), 3.78–3.85 (m, 1H), 4.5 (br, 1H), 6.73–6.78 (m, 2H), 6.84–6.90 (m, 2H)。

【0107】



### 実施例 3

#### 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジンの製造

ピペリジン 0.85 g 及び 1, 4-シクロヘキサジオン 2.24 g をエタノール 15 ml 中、50~60℃で加熱攪拌し、空气中 8 時間反応した。この間、エタノールを適宜追加した。反応終了後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1）にて分離して、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン 0.95 g（収率 53.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45-1.58 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 3.01 (4H, t-like,  $J=5.3\text{ Hz}$ ,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 6.74 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ )。

【0108】

### 実施例 4

#### 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジンの製造

ピペリジン (0.85 g)、1, 4-シクロヘキサジオン 1.68 g 及び 10% パラジウム炭素 40 mg をエタノール 40 ml 中、50~60℃で加熱攪拌し、空気バブリング下 8 時間反応した。この間、エタノールを適宜追加した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1）にて精製後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン 0.668 g（収率 43.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.50-1.58 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 3.01 (4H, t-like,  $J=5.3\text{ Hz}$ ,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.74 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ )。

【0109】

### 実施例 5

#### 1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルピペラジンの製造

1-メチルピペラジン 1.00 g 及び 1, 4-シクロヘキサジオン 2.24 g をエタノール 15 ml 中、50-60℃で加熱攪拌し、空气中 8 時間反応した。この間、エタノールを適宜追加した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=3：1）にて精製し、1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルピペラジン 0.65 g（収率 33.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.37 (3H, s), 2.63 (4H, t-like,  $J=5.1\text{ Hz}$ ,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.10 (4H, t-like,  $J=5.1\text{ Hz}$ ,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 6.74 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ )。

【0110】

### 実施例 6

#### 1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルピペラジンの製造

1-メチルピペラジン 1.00 g、1, 4-シクロヘキサジオン 1.68 g と 10% パラジウム炭素 40 mg をエタノール 40 ml 中 50-60℃で加熱攪拌、空気バブリング下 8 時間反応した。エタノールは適宜追加した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=3：1）にて精製して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルピペラジン 1.26 g（収率 65.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.37 (3H, s), 2.64 (4H, t-like,  $J=5.1\text{ Hz}$ ,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.10 (4H, t-like,  $J=5.1\text{ Hz}$ ,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 6.78 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ )。

【0111】

## 実施例 7

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアニリンの製造

N-メチルアニリン 1.07 g、1,4-シクロヘキサジオン 2.24 g 及びトリエチルアミン 1.4 ml をエタノール 15 ml 中、50~60℃で加熱攪拌し、空气中 8 時間反応した。この間、エタノールを適宜追加した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）にて分離して、N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアニリン 0.64 g（収率 32.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.25 (3H, s), 5.1 (1H, br), 6.76-6.85 (3H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.16-7.23 (2H, m)。

【0112】

## 実施例 8

N-(4-ヒドロキシフェニル)アニリンの製造

アニリン 0.93 g、1,4-シクロヘキサジオン 2.24 g 及びトリエチルアミン 1.4 ml をエタノール 15 ml 中、50~60℃で加熱攪拌し、空气中 8 時間反応した。この間、エタノールを適宜追加した。反応混合物を減圧下に濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）にて精製して、N-(4-ヒドロキシフェニル)アニリン 0.50 g（収率 27.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.70 (1H, br), 5.48 (1H, br), 6.76-6.87 (1H, m), 6.79 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.03 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18-7.28 (3H, m)。

【0113】

## 実施例 9

N-(4-ヒドロキシフェニル)-ジベンジルアミンの製造

ジベンジルアミン 1.97 g、1,4-シクロヘキサジオン 1.68 g 及び 10% パラジウム炭素 40 mg をエタノール 40 ml 中、50~60℃で加熱攪拌し、空気バブリング下 8 時間反応した。この間、エタノールを適宜追加した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=30：1）にて精製後、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1）にて分離して、N-(4-ヒドロキシフェニル)-ジベンジルアミン 1.67 g（収率 57%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.5-2.5 (br, 1H), 3.83 (s, 4H), 6.84-6.90 (m, 10H)。

【0114】

## 実施例 10

1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンの製造

4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン 100 mg、1,4-シクロヘキサジオン 86 mg 及び 5% パラジウム炭素（水分 54% を含む）100 mg の 90% エタノール 4 ml 懸濁液を、アルゴン気流下、70~80℃で 10 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、触媒を濾過により除去した。母液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 201 mg を加えて、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル 8 ml を加えて減圧濃縮した。残渣に再度酢酸エチル 8 ml を加えて、70℃で分散洗浄した。氷冷後、析出晶を濾取し、室温で真空乾燥して、1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンの p-トルエンスルホン酸塩 123 mg（収率 61.2

%)を得た。

融点：218.9–219.6℃

$^1\text{H}$ –NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm:

1.9–2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2–2.4 (2H, br),  
3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d,  $J=8.9$  Hz),  
7.11 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.1–7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.45–7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d,  $J=7.9$  Hz)。

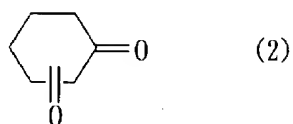
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な操作で、高収率且つ高純度にて、工業的に有利に一般式（１）で表されるアミノフェノール化合物を製造する方法を提供することを課題とする。

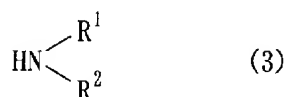
【解決手段】 本発明は、一般式（２）

【化１】



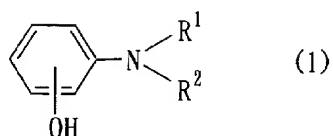
で表されるシクロヘキサジオン化合物と一般式（３）

【化２】



【式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素原子、置換もしくは未置換の低級アルキル基等を示す。また、 $R^1$ 及び $R^2$ は、隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して５又は６員の複素環を形成してもよい。該複素環上には、水酸基、置換もしくは未置換の低級アルキル基、置換もしくは未置換のアリール基、置換もしくは未置換のアリールオキシ基等の置換基が１～３個置換していてもよい。】で表されるアミン化合物とを、中性又は塩基性条件下に反応させることにより、一般式（１）

【化３】



【式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記に同じ。水酸基は、フェニル環上のアミノ基に対して２位又は４位に置換するものとする。】

で表されるアミノフェノール化合物を製造する。

【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 2 0 6 9 5 6

19900827

新規登録

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

大塚製薬株式会社